

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平6-506450

第3部門第2区分

(43)公表日 平成6年(1994)7月21日

| (51)Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I |
|--------------------------|-------|---------|-----|
| C 0 7 D 207/08 | | 8217-4C | |
| A 6 1 K 31/425 | | 7431-4C | |
| 31/435 | A B E | 7431-4C | |
| 31/445 | | 7431-4C | |
| 31/535 | A C D | 7431-4C | |

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 20 頁) 最終頁に続く

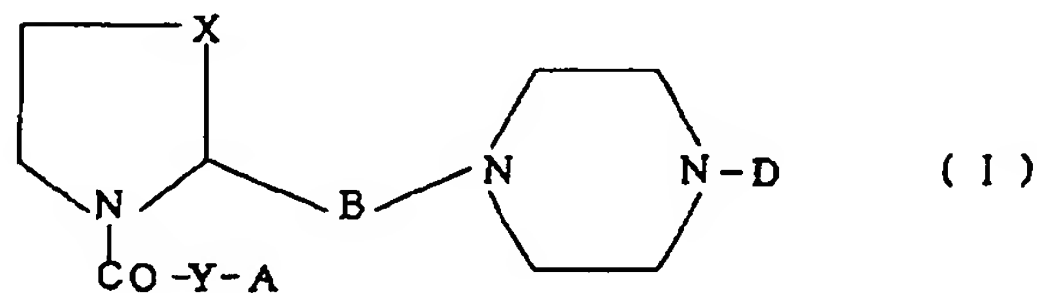
| | | | |
|--------------|-----------------------------|---------|-------------------------------|
| (21)出願番号 | 特願平4-506863 | (71)出願人 | ベーリンガー マンハイム イタリア エス. ビー. エイ. |
| (86) (22)出願日 | 平成4年(1992)4月1日 | | イタリア国 20126 ミラノ市 ヴィア |
| (85)翻訳文提出日 | 平成5年(1993)10月8日 | | エス. ウグツォーネ, 5 |
| (86)国際出願番号 | P C T / E P 9 2 / 0 0 7 2 4 | (72)発明者 | ロング, ジョルジオ |
| (87)国際公開番号 | W O 9 2 / 1 8 4 7 8 | | イタリア国 20126 ミラノ市 ヴィア |
| (87)国際公開日 | 平成4年(1992)10月29日 | | エス. ウグツォーネ, 5 |
| (31)優先権主張番号 | M I 9 1 A 0 0 0 9 6 6 | (72)発明者 | ガンドルフィ, カルメロ エイ. |
| (32)優先日 | 1991年4月9日 | | イタリア国 20126 ミラノ市 ヴィア |
| (33)優先権主張国 | イタリア (I T) | | エス. ウグツォーネ, 5 |
| | | (74)代理人 | 弁理士 藤野 清也 |

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 喘息および呼吸器官の炎症の治療に有用なヘテロサイクリックアミン類

(57)【要約】

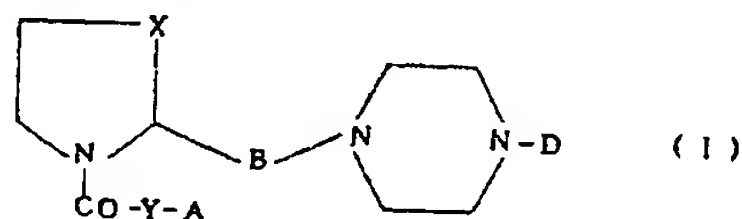
喘息および呼吸器官の他の炎症の治療に有用な式(I)の化合物に関する。



但し、式中、X、Y、A、BおよびDは明細書中で定義したものである。

請求の範囲

1. 式(1)で表される化合物の鏡像体および/またはジアステレオマー、それらの単離物、混合物、および薬学的に受容される酸及び塩基との塩。



但しここでは、XはCH₃またはSを示し、
Bは-CO-、-CH₂-、-、-CH₂OCO-、-CH₂OC
S-、-CH₂NHCO-または-CH₂NHCS-基を示し、
Dは、水酸基及び/またはC₁-C₄のアルコキシ基で随意に置換されるベンジル；ハロゲン原子で随意に置換されるベンズヒドリル、ハロゲン原子で随意に置換されるフェニル、(3-ヒドロキシ-2-ピリジル)メチル；モノ-C₁-C₄-アルキルアミノ、モノ-C₁-C₄-アルケニルまたはモノ-C₁-C₄-アルキニルアミノ、ジ-C₁-C₄-アルキルアミノ、(C₁-C₄)アルキル(C₁-C₄)アルキルアミノ、ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、ピロリジン-1-イルなどの1または2のアミノ基で置換可能な、1-3の窒素原子を持った5員または6員複素環；
Yは炭素-炭素の単結合または-CH₂、CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-(CR_aR_b)-からなる基であり、ここでR_aとR_bは、ハロゲン、C₁-C₄のアルキルまたはR_a、R_bが炭素原子と共に環化したC₁-C₄シクロアルキル基；

イル-4-ピリミジニル、4, 6-ビス(2-アリアルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル、4, 6-ビス(2-プロピルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル、4, 6-ビス(ジエチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル、4, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル、3, 6-ビス(ジエチルアミノ)-ピリジン-2-イル、3, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-ピリジン-2-イル、3, 6-ビス(アリアルアミノ)-ピリジン-2-イル、3, 6-ビス(プロピルアミノ)-ピリジン-2-イル、3, 6-ビス(N-エチル-N-アリアルアミノ)-ピリジン-2-イル。
3. Bは-CO-、-CH₂-、-O-CO-、CH₂NHCO-または-CH₂NHCS-基；Dは[2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-4-ピリミジニル]、[4, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]および[3, 6-ビス(ジエチルアミノ)-ピリジン-2-イル]から選択される複素環；Yは-(CR_aR_b)-であって、ここでR_aはR_bと同じであり、水素またはメチルまたはR_a、R_bが炭素原子と共に環化したシクロペンチルまたはシクロヘキシル；Aはエトキシカルボニル、メタンスルホンアミド、トリルスルホンアミド、ピリジン-2-イル-アミノカルボニル、N-メチル-ヒドロキシルアミノカルボニル、N-(4, 5-ジチアアゼピノ)カルボニル、N-(4, 5-ジチアアゼピノ)、1-オキソエタン、1-オキソプロパン基である、請求項1または2に記載の化合物。
4. Xが-CH₃である請求項1ないし3のいずれかに記載の化合物。
5. 式(11)の化合物を式(111)の化合物と反応させる

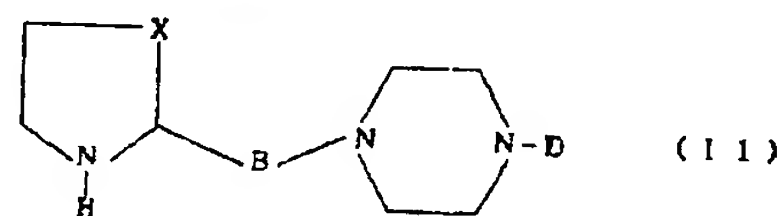
特表平6-506450 (2)

Aは次に示す群から選択される基である；

a) C₁-C₄のアルキルアルコールでエステル化可能な遊離のカルボン酸またはその塩またはアミド、スルホンアミドもしくはヒドロキシアミド誘導体であって、それぞれ式CONR_cR_d、CONHSO₃R_f、CONR_gOHで表され、但しここでR_cとR_dは同一または異なっているものであってよく、水素、C₁-C₄のアルキル、ベンジル、オルト-、メタ-、パラ-アミノピリジノ、あるいは窒素原子と共に形成するピロリジノ、ピペリジノ、モルフォリノ、4-チオモルフォリノ、4, 5-ジチアアゼピノ、C₁-C₄-4-アルキルピペラジノ、イミダゾリル基；R_fは、ハロゲン原子で随意に置換されるC₁-C₄アルキル、トリハロメチル、トリル、またはフェニル基；R_gは水素またはC₁-C₄アルキル；
b) C₁-C₄アルキル；
c) NR_cR_d、ただしR_c、R_dは上記した意味；
d) -CO-R_h、但しR_hは、C₁-C₄シクロアルキルまたはフェニル基で随意に置換可能なC₁-C₄のアルキル；
e) Yが単結合でない場合、Aは-CNとすることができる。

2. Dが次の群から選択されるものである、請求項1による化合物。2-ピリジル、(3-ヒドロキシ-2-ピリジニル)メチル、2, 6-ビス(ジエチルアミノ)-4-ピリミジニル、2, 6-ビス(アリアルアミノ)-4-ピリミジニル、2, 6-ビス(アミノ)-4-ピリミジニル、2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-4-ピリミジニル、2, 6-ビス(ジエチルアミノ)5-ベンゾイル-4-ピリミジニル、2, 6-ビス(ジエチルアミノ)5-アセチル-4-ピリミジニル、2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-アセチル-4-ピリミジニル、2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-ベンゾ

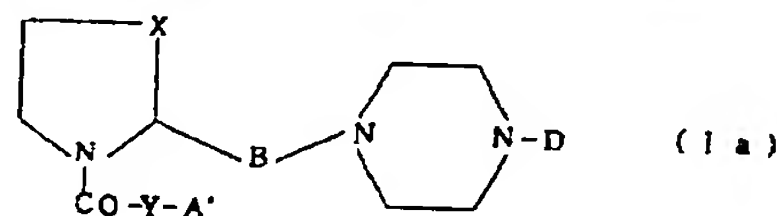
請求項1-4による化合物の製造方法。



X、B、Dは先に定義したものであり、

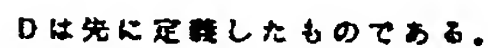
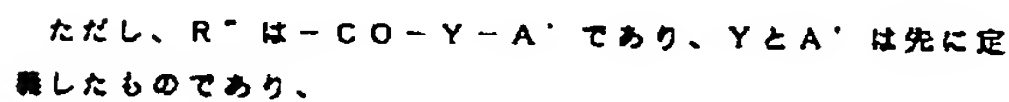


ここで、Yは先に説明したものであり、A'は遊離のカルボキシ基を除きAと同一であり、Yが単結合でないときは、A'は、またハロゲン(CI, Br, I)とすることができ、Eはハロゲン(CI, Br)、N-イミダゾール、OH、O-ヒドロキシル、またはカルボニル基と一緒になってカルボン酸またはスルホン酸(例えばトリフロロメタンスルホン酸)が組成無水物の形態をとって式(1a)の化合物をなし、



但し、A'がエステル基である場合には、式(1a)の化合物は、水酸化アルカリのような無機塩基によって加水分解されて、遊離またはエステル化されたカルボキシ基であるAを持つ式(1)の化合物に変換される。

7. 前駆体である式(11d)の化合物を式(11c)のアミンと反応させることからなる、BがCOである請求項1-4に記載の化合物の製造方法。

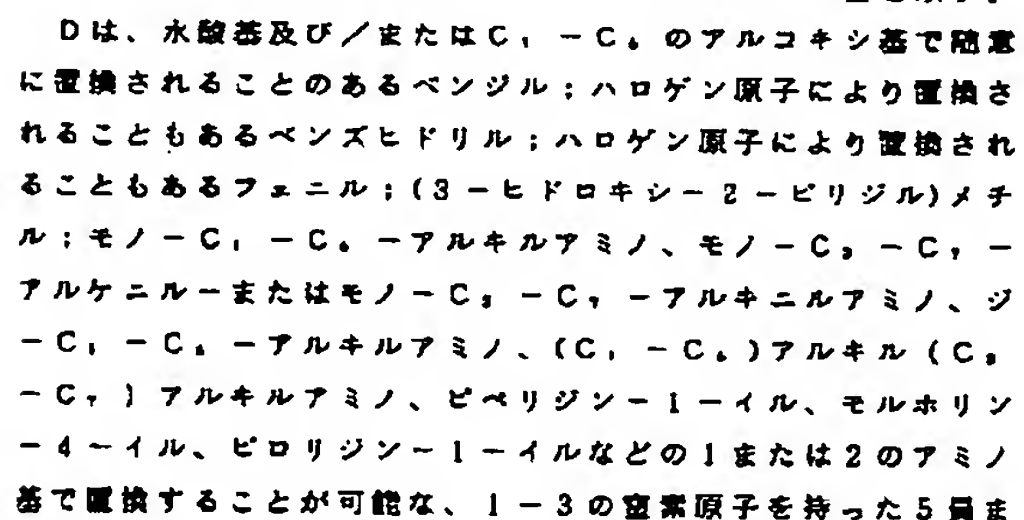


10. Yが単結合でなく、Aがハロゲンである中間体としての式(1)の化合物。

Yは炭素-炭素の単結合または、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)-$ からなる基であり、ここで R^a と R^b は、ハロゲン、 C_1 、 $-\text{C}_2$ 、のアルキルまたは R^a 、 R^b が炭素原子と共に環化した C_3 、 $-\text{C}_4$ 、シクロアルキル基；

a) C, -C。のアルキルアルコールとのエステル化可能な遊離のカルボン酸またはその塩またはアミド、スルホンアミド、ヒドロキシアミド誘導体であって、それぞれ式 CONRcRd 、 CONHSO_2Rf 、 CONRgOH で表され、但し、ここで R c と R d は同一であるか異なっているものであってよく、水素、C, -C。のアルキル、ベンジル、オルト-, メタ-またはパラ-アミノピリジノ、または R c、R d が酸素原子と共に形成するピロリジノ、ピペリジノ、モルフォリノ、4-チオモルフォリノ、4, 5-ジチアゼピノ、C, -C。-4-アルキルピペラジノ、イミダゾリル基；R f は、ハロゲン原子で随意に置換することが可能な C, -C。アルキル、トリハロメチル、トリル、またはフェニル基である。R g は水素または C, -C。アルキル基；

本発明はさらに、中間体としての構造式(1)の化合物に関する。但し、ここではYが単結合でない場合は、Aはハロゲン(Cl、BrまたはI)である。



1-2 アミノ基によって随意に置換可能な1-3の窒素原子を有する5員または6員複素環の基としては、2-ピリジル、(3-ヒドロキシ-2-ピリジニル)メチル、{2, 6-ビス(ジエチルアミノ)-4-ピリミジニル}、{2, 6-ビス(アリルアミノ)-4-ピリミジニル}、{2, 6-ビス(アミノ)-4-ピリミジニル}、{2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-4-ピリミジニル}、{2, 6-ビス(ジエチルアミノ)-5-ベンゾイル-4-ピリミジニル}、{2, 6-ビス(ジエチルアミノ)-5-アセチル-4-ピリミジニル}、{2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-アセチル-4-ピリミジニル}、{2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-ベンゾイル-4-ピリミジニル}、{4, 6-ビス(2-アリルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル}、{4, 6-ビス(2-プロピルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル}、{4, 6-ビス(ジエチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル}、{4, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル}、{3, 6-ビス(ジエチルアミノ)-ピリジン-2-イル}、{3, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-ピリジン-2-イル}、{3, 6-ビス(アリルアミノ)-ピリジン-2-イル}、{3, 6-ビス(プロパギルアミノ)-ピリジン-2-イル}、{3, 6-ビス(N-エチル-N-アリルアミノ)-ピリジン-2-イル}が例示される。

C₁ - C₈ -モノアルキルアミノ基としては、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、1-

特表平6-506450 (4)

ブチルアミノ基が例示される。

モノC、-C、-モノアルケニル-またはモノアルキニルアミノ基としては、アリルアミノ、プロパギルアミノ基が例示される。

ジC、-C、-アルキニルアミノ基としては、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、メチルイソプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、メチルn-ブチルアミノ基が例示される。

(C、-C、)-アルキル-(C、-C、)アルケニルアミノ基としては、メチルアリルアミノ、エチルアリルアミノ、プロピルアリルアミノ、イソプロピルアリルアミノ基が例示される。

置換ベンズヒドリル基としては、ビス(p-フロロフェニル)-メチル、ビス(p-クロロフェニル)-メチルが、置換フェニル基としてはp-フロロフェニル、p-クロロフェニルが例示される。

Yが、-(CR_aR_b)-基である場合、R_aは好ましくはR_bと同じであり、それらはメチル基またはR_a、R_bが炭素原子と共に環化したシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル基である。

Aがエステル基であるとき、好ましくはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル基である。

Aが、-CO-NR_cR_dまたは-NR_cR_d基のとき、R_cは好ましくは水素であり、R_dは好ましくはピリジン-2-イルまたはR_c、R_dが窒素原子と共に形成する4-チオモルフォリノまたは4,5-ジチアアゼビノ基である。

特に好ましい化合物(1)は、Bが-CO-、-CH₂-、-O-CO-、-CH₂-NHCS-基であり、Dが〔2,6-ピ

ス(ピロリジン-1-イル)-4-ビリミジニル〕、〔4,6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)および〔3,6-ビス(ジメチルアミノ)-ピリジン-2-イル)であり、Yは-(CR_aR_b)-である。ここではR_aはR_bと同じであり、水素またはメチルであり、または一緒になって形成するシクロペンチルまたはシクロヘキシルである。Aはエトキシカルボニル、メタンスルホンアミドカルボニル、トリルスルホンアミドカルボニル、ピリジン-2-イルアミノカルボニル、N-メチル-ヒドロキシルアミノカルボニル、N-(4,5-ジチアアゼビノ)カルボニル、N-(4,5-ジチアアゼビノ)、1-オキソエタン、1-オキソプロパン基である。

これら化合物において、Xが炭素であって、その他は上述の基であるのが最も好ましい。

式(1)の化合物に酸性または塩基性の基が存在する場合、薬理的に許容しうる酸または塩基とそれぞれ塩を形成する。化合物(1)の単一の鏡像体、ジアステレオマー、ジアステレオマー混合物およびラセミ体と同様に、得られた非毒性の塩も本発明の範囲に含まれる。塩基性の基は、薬理的に許容される有機酸、無機酸のどちらとも塩を形成する。このような酸として塩酸、臭素酸、沃素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸、硫酸、酢酸、オキザロ酸、コハク酸、酒石酸、安息香酸、グリコール酸、グルコン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸等をあげることができる。

カルボキシ基は薬理的に許容される種々の特性の塩基を用いて塩とすることができる。そのような塩を形成する塩基を例示すると、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、鉄、亜鉛、銅、アルギニン、リ

ジン、ヒスチジン、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、ジベンジルアミン、モルフォリン、フェニルグリシン、D-グルコサミン等である。

ピペラジキナゾリンと結合したプロリンアミドはACE-インヒビターとして知られている(Sankyo Co.,JPB2 91,987; C.A.,97,19828w,1982)。

N-メチルピペラジンと結合したN-カルバモイルプロリンアミドは殺フィラリア剤として公知である(Indian J. Chem., Sect. B,1981,268(8),748-751)。

本発明の化合物は、気管支の過敏症の予防及び/または治療と気管支粘膜の急性、慢性の炎症に伴う炎症症状の改善に有効である。喘息病理のあらかじめ警戒の必要な臨床症状である気管支の過敏反応性は、異常かつ潜在的な収縮と気管支粘膜の感受性で直接的に引き起こされるものと考えられている。この気管支粘膜の感受性は、気管支粘膜が物理的な刺激及び/または煙、汚染物質、アレルギー、オータコイドなどの吸入のように外部からの促進物質に対して曝されたりした後の特異的な状態では喘息の急性発作を引き起す。

気管支の過敏状態の代表的な現象の大部分は、エチルウレタンと異化パンクロニウム麻酔下に人工呼吸をしている、体重400-450gの雄モルモットにタバコの煙を(例えば10分間)強制的に吸入させた実験モデルによってシミュレーションすることができる(L.Gallico et al.,American Review of Respiratory Disease, 141(4) Suppl., A 840(1990))。

薬理学的モデルで検討したところ、本発明化合物の活性は、タバコの煙の強期吸入後に変化したパラメーター、例えば肺の吸入圧力の持続的な増加(KonzettとRosslerの方法に従って測定:Naun, Schmied. Arch. Exper. Pathol. Pharmacol. 191,71,

1970)、気管支-肺胞洗浄液(BAL)の細胞数(白血球、好中球、内皮細胞数)の増加、前もって静脈投与したエバンスブルーの気管支組織(気管)への移行などを正常化することによってわかる。

本発明化合物は、タバコの煙に曝す2時間前に2-50mg/kgの範囲の投与量で投与すると、少なくとも4-6時間の間予防効果を示す。そして煙の吸入により上昇した血圧を降下させ、BAL中の細胞数を同時に正常化し、染料の移行を阻害する結果をもたらす。上記の薬理学的効果は投与量に依存し、経口投与、筋肉投与の療法で効果を示す。

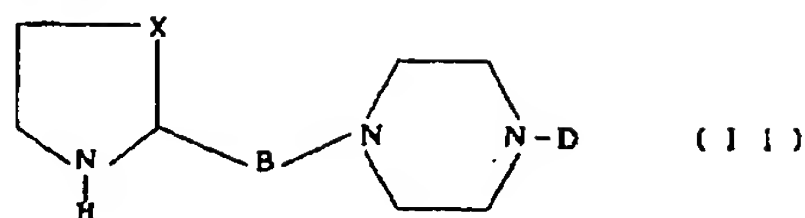
本発明の化合物は、クエン酸エアゾールに曝されることにより起こる咳の防止についても30-60mg/kgの投与範囲で有効である(Charlier R.,et al. Arch. Int. Pharmacodyn. 134,306-27,1961)。

上記したことから明らかなように、本発明化合物は、ヒトの喘息及び気管支の閉塞症状の治療に使用可能であり、さらに炎症症状の治療や処置に使用可能である。予想される治療用途のために、本発明化合物は、製剤組成物として投与でき、この組成物は、Remington's Pharmaceutical Science Handbook, Mack Pub. Co., N.Y., USA, 17th edition, 1985に記載されているような従来の賦形剤と技術により筋肉注射、経口剤、エアゾール剤、座剤など適当な剤形として調製できる。

一日の投与量は、症状の重さや患者の状態などの多くの因子により決められるが、一般的には投与量は、体重70kgの患者の場合、式(1)の化合物を1-50mgの範囲で1日1回または2回以上に分けて投与する。

式(1)の化合物は、次の式(11)の化合物を式(111)の化合物と反応させて、式(12)の化合物を生成させること

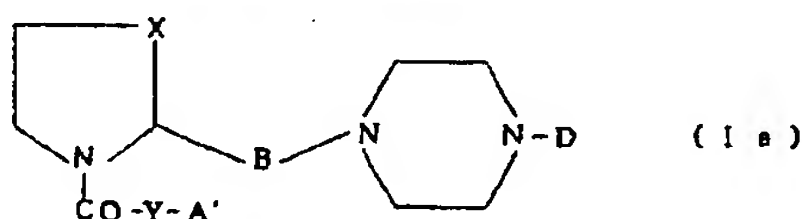
により製造できる。



式 (I I) 中、X、B、D は先に定義したものである。



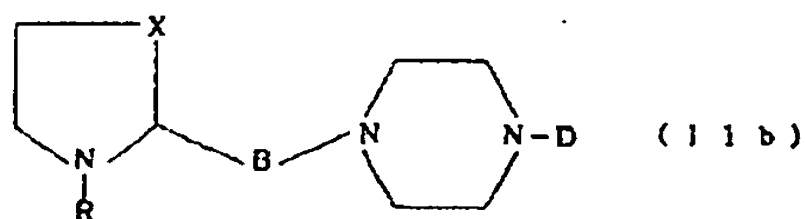
式 (I I I) 中、Y は先に説明した意味であり、A' は遊離のカルボキシ基である場合を除き A と同一であり、Y が単結合でないとき A' は、ハロゲン (Cl, Br, I) とすることができ、E はハロゲン (Cl, Br)、N-イミダゾリル、OH、O-ヒドロキシサクシニミジル、またはカルボニル基と一緒に形成するカルボン酸またはスルホン酸 (例えばトリフルオロメタンスルホン酸) の混成無水物である。



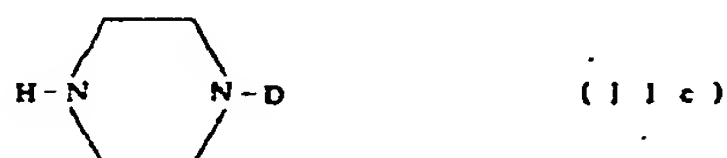
式 (I a) の化合物は、A' がエステル基である場合には、種々の濃度の水酸化アルカリのような無機塩基によって加水分解されて、A が遊離のまたはエステル化されたカルボキシ基である式 (I) の化合物を生成する。得られた酸化合物は、そ

トキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルを挙げることができる。式 (I I a) の化合物は、適当な方法で、塩化し、および/または塩またはジアステレオマー化合物のような光学異性体の分離に供される。

式 (I I a) の化合物から式 (I I b) 化合物 (R は上記の意味) の生成は次のような通常の方法により行われる。



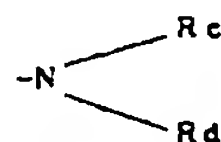
a) カルボキシ基はサクシニミドエステル、酸クロライド、混成無水物、あるいは他の公知の反応性誘導体に変換し、引き続き式 (I I c) のアミンと縮合させる。



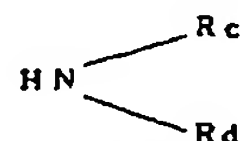
b) カルボキシ基、対応する混成無水物またはカルボキシエステルを 1 級アルコールへ (CH₂OH) の還元し、それを対応するハライドまたはスルフォネートの変換した後、式 (I I c) のアミンとの反応によりアルキルアミンに変換する。適当な還元剤としてはジボロンまたは水素化ホウ素アルカリまたはアルカリ土類金属がある。

c) b) により得たアルコールは、アジ化水素を用いたミツノブ反応により対応するアジドにするか、あるいは対応するハライドまたはスルフォネートに変換した後、アルカリ金属アジ

ドの後引き続いて適当な活性塩基によって塩及び/または式 (I) に対応するアミドまたはエステルにする。これに対して、式 (I a) の化合物の A' がハロゲン (Cl, Br, I) である場合には、A が

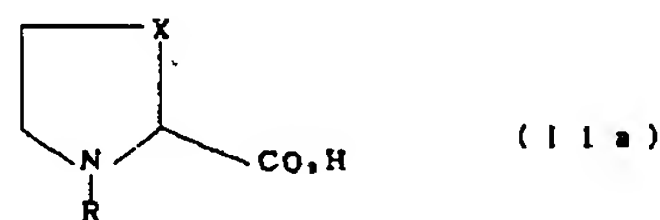


である式 (I) の化合物を、下記式の対応するアミンと反応して生成する (但しここでは、Rc、Rd は先に定義したものである)。



化合物 (I I) の化合物 (I I I) との反応は、通常不活性溶媒中で、適当な塩基の存在下で行われる。E-CO- がカルボキシ基 (E=OH) である場合、反応はカルボジイミド、イソニトリルなどの縮合剤存在下、不活性溶媒中で行われる。

式 (I I) の化合物は、式 (I I a) の酸を出発物質として製造できる。



式 (I I a) 中、R はつづいての反応や分子内の官能基に影響することなく除去できる適当な保護基であり、適当な保護基としては tert-ブトキシカルボニル、メトキシカルボニル、9-フルオレンオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエ

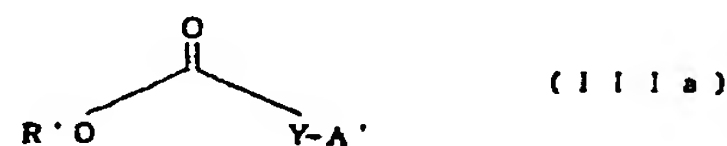
ドと反応させてアジドにする。得られたアルキルアジドは例えば、トリアルキル-またはトリアリル-ホスフィン化合物、トリアルキルホスファイト化合物、水素化金属、アルカリ土類金属などで還元することによりアミンなる。

d) b) により得られたハライドまたはスルフォネートは、例えばGabriel合成や適当な条件下での加水分解によって所望のアミンが得られるアミノ基前駆体例えばメチレンテトラミンまたはトリフルオロアセタミドなどとの反応、のような通常の反応により対応するアミンにする。

e) b) により得たアルコールおよび c) によって得たアミンは、それぞれカルボニルジイミダゾールあるいはチオカルボニルイミダゾールと反応させてカルバメート、チオカルバメート、尿素またはチオウレアに変換させ、つづいて式 (I I c) のアミンと反応させる。

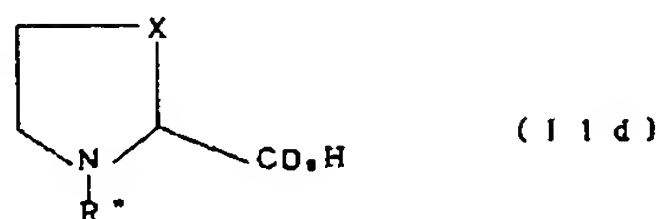
式 (I I b) の化合物から式 (I I) の化合物の生成は、用いた保護基を選択的に脱離させる通常の方法によって行うことができる。特にBOC-誘導体の場合には、トリフルオロ酢酸あるいはトリメチルシリルエーザイドを用いて行うことができる。

式 (I I I) の化合物は式 (I I I a) の化合物を出発物質として文献に報告された従来方法によって得ることができる。



式 (I I I a) 中、R' は (C₁-C₈) のアルキル、Y 及び A' は先に定義したものである。なお式 (I I I a) の化合物は、文献に記載された従来方法によって得ることができる。

本発明の式(1)の化合物は、前駆体である式(11d)の化合物を式(11c)のアミンと反応させることによって製造することができる。



式(11d)中、R'は $-CO-Y-A'$ であり、A'は先に定義したものである。



上記の合成は、式(11a)の化合物を式(11b)の化合物に変換するために、a) b) c) d) e) に示したような従来の反応方法によって行うことができる。特に光学異性体の分離は、式(11d)の化合物のラセミ混合体を(-)または(+)-キニンのような光学活性アミンで塩にすることによって達成することができる。得られたジアステレオマーの塩を結晶化により分離し、一定の $[\alpha]_D$ を示すまで再結晶し、最終的に遊離酸を得、溶媒を回収する。

式(11c)のアミンはPCT WO 87/01706に開示されている方法に従って製造することができる。

以下の実施例において、特に明示しない限り、濃度は%重量/容量である。記載された化合物は、(-)及び(+)により

得た。

実施例2

BOC-L-プロリン2.5gを含有する無水THF(10ml)溶液に、0℃、不活性ガス雰囲気中で攪拌しながら、テトラヒドロフラン(THF)10mlに溶解させたN-ヒドロキシサクシンイミド2.9gを添加した。この溶液に、THF5mlにモルホリノエチルイソニトリル2.1mlを加えた溶液を滴下し、2時間室温で攪拌を行った。ついでその溶液を1N塩酸で酸性にし(リトマス試験紙)、酢酸エチル(3×10ml)で抽出した。抽出液をあわせ、BOC-L-プロリンサクシンイミドエステルが結晶化するまで真空下で濃縮した。結晶は濾過により回収し、2.6gを得た。融点128-130℃。

1gのBOC-L-プロリンサクシンイミドエステルを室温、不活性ガス雰囲気中、アセトニトリル7mlに溶解した。次いで、攪拌しながらこの溶液に、アセトニトリル5mlに溶解したN-[4,6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピペラジンを0.97gを添加した。5時間後、この混合溶液を真空下で少量になるまで濃縮し、次いで飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて僅かに塩基性pHにした。この溶液を酢酸エチル(3×10ml)で抽出し、ついで抽出液を合わせ、真空下で少量になるまで濃縮した。エチルエーテルを添加して、N-[(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル]-N'-(4,6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジンの沈殿1.5gを得た。融点148℃(ジイソプロピルエーテルから再結晶後)、 $[\alpha]_D = -20.25^\circ$ (エチルアルコール中C=2.01)。

特定しない場合は、ラセミ混合物と考えてよい。

実施例1

26.5gの(1-エトキシマロニル)-1,3-チアゾリジン-2-カルボン酸(0.107モル)と34.8gの(-)-キニン(0.107モル)のアセトニトリル溶液(2.5l)を濾過し、室温で36時間攪拌した。融点156-157℃の白色沈殿24.1gを得た。これをアセトニトリル(560ml)から再結晶して(-)-キニン(+)-チオゾリジンカルボキシレート21gを得た。融点170-172℃、 $[\alpha]_D = -43^\circ$ 、クロロフォルム中C=2.3では $[\alpha]_{440} = -53.5$ 。

最初の結晶化母液は、濾過乾燥し、水分はメタノールとアセトン(50ml)と共沸蒸留した。固形残渣はアセトン400mlに懸濁させ、30分間還流し、その後室温に冷却した。2時間攪拌を続け、懸濁している固形分を濾過した(21g、融点156-158℃、 $[\alpha]_D = -124^\circ$ 、クロロフォルム中C=2.3では $[\alpha]_{440} = -151^\circ$)。結晶は再度アセトン(200ml)に懸濁させ、ついで30分間還流させて、12.1gの(-)-キニン、融点164-166℃、 $[\alpha]_D = -143^\circ$ 、クロロフォルム中C=1.9では $[\alpha]_{440} = -174^\circ$ を得た。

2N硫酸による光学活性塩基の置換と酢酸エチル(3×100ml)による抽出によって、光学活性酸物質、即ち(+)-(1-エトキシマロニル)-1,3-チアゾリジン-2-カルボン酸、 $[\alpha]_D = +33^\circ$ 、クロロフォルム中C=2.7では $[\alpha]_{440} = +37^\circ$ 、(-)-(1-エトキシマロニル)-1,3-チアゾリジン-2-カルボン酸、 $[\alpha]_D = -32^\circ$ 、クロロフォルム中C=2.2では $[\alpha]_{440} = +35^\circ$ を油状物として

実施例3

実施例2の方法に従って、適当なN-置換ピペラジンをBOC-プロリンN-ヒドロキシサクシンイミドのアセトニトリル溶液と反応させて、次のN, N'-ジ置換ピペラジンを得た。

N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル] - N - (ピロリジン-2-イル)ピペラジン、

N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル] - N - [2,6-ビス(ジエチルアミノ)ピリミジン-4-イル]ピペラジン、

N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル] - N - [2,6-ビス(アリルアミノ)ピリミジン-4-イル]ピペラジン、

(-)-N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル] - N - [2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル]ピペラジン、融点168-170℃、 $[\alpha]_D = -20.7^\circ$ (エチルアルコール中C=2)。

(+)-N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル] - N - [2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル]ピペラジン、 $[\alpha]_D = +20.2^\circ$ (エチルアルコール中C=2)。

N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル] - N - [2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル]ピペラジン、融点125℃。

N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル] - N - [2,6-ビス(ジアミノ)ピリ

特表平6-506450 (7)

ミジン-4-イル) ピペラジン、

N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル] - N - (2, 6-ビス(ジエチルアミノ)-5-ベンゾイルピリミジン-4-イル) ピペラジン、

N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル] - N - (2, 6-ビス(ジエチルアミノ)-5-アセチルピリミジン-4-イル) ピペラジン、

N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル] - N - (2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-アセチルピリミジン-4-イル) ピペラジン、

N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル] - N - (2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-ベンゾイルピリミジン-4-イル) ピペラジン、

N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル] - N - (4, 6-ビス(アリルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピペラジン、

N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル] - N - (4, 6-ビス(2-プロピルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピペラジン、

N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル] - N - (4, 6-ビス(ジエチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピペラジン、

(-) - N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル] - N - (3, 6-ビス(ジエチルアミノ)-ピリジン-2-イル) ピペラジン、(α)。 = -19. 3° (エチルアルコール中 C = 2. 07)。

(+) - N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル] - N - (3, 6-ビス(ジエチルアミノ)-ピリジン-2-イル) ピペラジン、(α)。 = +19. 8° (エチルアルコール中 C = 2. 01)。

N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル] - N - (3, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-ピリジン-2-イル) ピペラジン、

N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル] - N - (3, 6-ビス(アリルアミノ)-ピリジン-2-イル) ピペラジン、

N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル] - N - (3, 6-ビス(プロパギルアミノ)-ピリジン-2-イル) ピペラジン、

N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル] - N - (3, 6-ビス(N-エチル-N-アリルアミノ)-ピリジン-2-イル) ピペラジン、

N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル] - N - (3-ヒドロキシ-2-ピリジニル)メチル) ピペラジン、

N' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル] - N - (3-ヒドロキシ-2-ピリジニル)メチル) ピペラジン、

実施例4

メチレンクロライド10 mlにN' - [(ピロリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-2-イル)カルボニル] - N - (4, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピペラジン1. 4 gを溶解した溶液に、トリフロロ酢酸2. 54 mlを窒素ガス雰囲気中で攪拌しながら加えた。室温で3時間経過後、反応溶液に1Nの水酸化ナトリウムを加え、塩基性pHにし、次いでメチレンクロライドで抽出し、水で繰り返し洗浄した。

抽出有機物は硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去

した。粗生成物をエチルエーテルから結晶化し、N - [(ピロリジン-2-イル)カルボニル] - N' - (4, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピペラジン950 mgを得た。融点143°C、(α)。 = -65. 75° (エチルアルコール中 C = 0. 23)。

実施例5

実施例4の記載の方法により、実施例3に示したN, N' - ジ置換ピペラジンを反応させて次のN' - 置換N - [(ピロリジン-2-イル)カルボニル] ピペラジンを得た。

N' - [(ピロリジン-2-イル)カルボニル] - N - (ピロリジン-2-イル) ピペラジン、

N' - [(ピロリジン-2-イル)カルボニル] - N - (2, 6-ビス(ジエチルアミノ)ピリミジン-4-イル) ピペラジン、

N' - [(ピロリジン-2-イル)カルボニル] - N - (2, 6-ビス(アリルアミノ)ピリミジン-4-イル) ピペラジン、

(-) - N' - [(ピロリジン-2-イル)カルボニル] - N - (2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-ピリミジン-4-イル) ピペラジン、融点172-174°C、(α)。 = -56. 6° (エチルアルコール中 C = 1. 88)。

(+) - N' - [(ピロリジン-2-イル)カルボニル] - N - (2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-ピリミジン-4-イル) ピペラジン、融点148-151°C、(α)。 = +53. 5° (エチルアルコール中 C = 2. 02)。

N' - [(ピロリジン-2-イル)カルボニル] - N - (2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-ピリミジン-4-イル) ピペラジン、融点137°C、

N' - [(ピロリジン-2-イル)カルボニル] - N - (2, 6-ビス(ジアミノ)-ピリミジン-4-イル) ピペラジン、

N' - [(ピロリジン-2-イル)カルボニル] - N - (2, 6-ビス(ジエチルアミノ)-5-ベンゾイルピリミジン-4-イル) ピペラジン、

N' - [(ピロリジン-2-イル)カルボニル] - N - (2, 6-ビス(ジエチルアミノ)-5-アセチルピリミジン-4-イル) ピペラジン、

N' - [(ピロリジン-2-イル)カルボニル] - N - (2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-アセチルピリミジン-4-イル) ピペラジン、

N' - [(ピロリジン-2-イル)カルボニル] - N - (2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-ベンゾイルピリミジン-4-イル) ピペラジン、

N' - [(ピロリジン-2-イル)カルボニル] - N - (4, 6-ビス(アリルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピペラジン、

N' - [(ピロリジン-2-イル)カルボニル] - N - (4, 6-ビス(プロピルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピペラジン、

N' - [(ピロリジン-2-イル)カルボニル] - N - (4, 6-ビス(ジエチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピペラジン、

(-) - N' - [(ピロリジン-2-イル)カルボニル] - N - (3, 6-ビス(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル) ピペラジン、油状、(α)。 = -43. 3° (エチルアルコール中 C = 2. 55)。

(+) - N' - [(ピロリジン-2-イル)カルボニル] -

特表平6-506450 (8)

N-〔3, 6-ビス(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル〕ビペラジン、 $[\alpha]_D^{25} = +48.4^\circ$ (エチルアルコール中 $C = 2.01$)、

N' - [(ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-〔3, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル〕ビペラジン、

N' - [(ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-〔3, 6-ビス(アリルアミノ)ピリジン-2-イル〕ビペラジン、

N' - [(ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-〔3, 6-ビス(プロバギルアミノ)ピリジン-2-イル〕ビペラジン、

N' - [(ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-〔3, 6-ビス(N-エチル-N-アリルアミノ)ピリジン-2-イル〕ビペラジン、

N' - [(ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3-ヒドロキシ-2-リジニル)メチル)ビペラジン。

実施例 6

アセトニトリル 20 ml に N' - [(ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-〔4, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル〕ビペラジン 0.8 g を溶解した液に、0℃で攪拌しながら、炭酸水素カリウム 0.22 g と、アセトニトリル 5 ml にエチルマロニルクロライド 0.28 ml を加えた液を添加した。室温で 4 時間攪拌を続けた後、反応混合液に水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (3×20 ml) で抽出を繰り返した。抽出有機層は硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒は減圧下で蒸発させた。残渣 (0.86 g) は、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 ヘキサン: 酢酸エチル = 1 :

ピリジン-2-イル)ビペラジン、塩酸塩の融点 80-85℃、 $[\alpha]_D^{25} = -20.6^\circ$ (フリーの塩基として、エチルアルコール中 $C = 2.19$)、

N' - [(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-〔2, 6-ビス(ジアミノ)ピリミジン-4-イル〕ビペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-〔2, 6-ビス(ジエチルアミノ)-5-ベンゾイルピリミジン-4-イル〕ビペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-〔2, 6-ビス(ジエチルアミノ)-5-アセチルピリミジン-4-イル〕ビペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-〔2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-アセチルピリミジン-4-イル〕ビペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-〔2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-ベンゾイルピリミジン-4-イル〕ビペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-〔4, 6-ビス(アリルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル〕ビペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-〔4, 6-ビス(2-プロピルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル〕ビペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-〔4, 6-ビス(ジエチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル〕ビペラジン、

(-) - N' - [(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-〔3, 6-ビス(ジエチルアミノ)

1) で精製して、N' - [(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-〔4, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル〕ビペラジンを得た、融点 95℃、 $[\alpha]_D^{25} = -23.95^\circ$ (エチルアルコール中 $C = 0.2$)。

実施例 7

実施例 6 に記載した方法により、実施例 5 に記載した N, N'-ジ置換ビペラジンと任意の 2-置換マロン酸モノエステルモノクロライド及びシアノアセチルクロライドを出発物質として、次のビペラジンを製造した。

N' - [(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-2-イル)ビペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-〔2, 6-ビス(ジエチルアミノ)ピリミジン-4-イル〕ビペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-〔2, 6-ビス(アリルアミノ)ピリミジン-4-イル〕ビペラジン、

(-) - N' - [(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-〔2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル〕ビペラジン、融点 170-172℃、

$[\alpha]_D^{25} = -26.5^\circ$ (エチルアルコール中 $C = 2.19$)、

(+) - N' - [(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-〔2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル〕ビペラジン、融点 133-135℃、

$[\alpha]_D^{25} = +26.5^\circ$ (エチルアルコール中 $C = 2.14$)、

N' - [(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カ

ピリジン-2-イル)ビペラジン、塩酸塩の融点 80-85℃、 $[\alpha]_D^{25} = -20.6^\circ$ (フリーの塩基として、エチルアルコール中 $C = 2.19$)、

(+) - N' - [(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-〔3, 6-ビス(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル〕ビペラジン、 $[\alpha]_D^{25} = +20.1^\circ$ (エチルアルコール中 $C = 2.19$)、

N' - [(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-〔3, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル〕ビペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-〔3, 6-ビス(アリルアミノ)ピリジン-2-イル〕ビペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-〔3, 6-ビス(プロバギルアミノ)ピリジン-2-イル〕ビペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-〔3, 6-ビス(N-エチル-N-アリルアミノ)ピリジン-2-イル〕ビペラジン、

N' - [(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3-ヒドロキシ-2-ピリジニルメチル)ビペラジン、

N' - [(1-(2', 2'-ジメチル)エトキシマロニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(ピリジン-2-イル)ビペラジン、

N' - [(1-(2', 2'-ジメチル)エトキシマロニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-〔2, 6-ビス(ジエチルアミノ)ピリミジン-4-イル〕ビペラジン、

N' - { (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニ
ル) ビロリジン - 2 - イル) カルボニル} - N - { 2, 6 - ビ
ス (アリルアミノ) ピリミジン - 4 - イル } ビペラジン、

(一) —N—(1—(2', 2'—ジメチル)エトキシマロニル)ピロリジン—2—イル)カルボニル)—N—(2, 6—ビス(ピロリジン—1—イル)ピリミジン—4—イル)ビペラジン、融点 139—140℃、 $[\alpha]_D^{20} = -15.3^\circ$ (エチルアルコール中 $C = 0.2$)、

N' = { (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニル) ビロリジン - 2 - イル) カルボニル } - N - { 2, 6 - ビス (ジアミノ) ピリミジン - 4 - イル } ビベラジン、

$N' = \{ (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル \} - N = \{ 2, 6 - ビス(ジエチルアミノ) - 5 - ベンゾイルピリミジン - 4 - イル \}$ ビベラジン、

N' - { (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシメロニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル } - N - { 2, 6 - ビス (ジエチルアミノ) - 5 - アセチルピリミジン - 4 - イル) ビペラジン、

$N' = \{ (1 - (2', 2' - \text{ジメチル}) \text{エトキシマロニル}) \text{ピロリジン} - 2 - \text{イル}) \text{カルボニル} \} - N - \{ 2, 6 - \text{ビス} (\text{ピロリジン} - 1 - \text{イル}) - 5 - \text{アセチルピリミジン} - 4 - \text{イル} \} \text{ピベラジン、}$

N' = { (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシメロニル) ピロリジシン - 2 - イル) カルボニル) - N - { 2, 6 - ビス (ピロリジシン - 1 - イル) - 5 - ベンゾイルピリミジン - 4 - イル) ビペラジン,

N' = { (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニ

N' - { (1 - (2' , 2' - ジメチル) エトキシマロニ
ル) ビロリジン - 2 - イル) カルボニル } - N - { 3 , 6 - ビ
ス (N - エチル - N - アリルアミノ) - ビリジン - 2 - イル }
ビベラジン、

N' = { (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル} - N - (3 - ヒドロキシ - 2 - ピリジニルメチル) ピペラジン、

N' = { (1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロペン
タン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル)
- N - (ピリジン - 2 - イル) ビベラジン、

N' - ((1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロペン
タン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル)
- N - (2, 6 - ビス (ジエチルアミノ) ピリミジン - 4 - イ
ル) ビベラジン、

N' = { (1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロペンタン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル } - N = { 2, 6 - ビス (アリルアミノ) ピリミジン - 4 - イル } ビベラジン、

(一)-N'-{(1-(1'-(エトキシカルボニル)シクロペンタン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル}-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン、塩酸塩、融点189-190℃、

N' - { (1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロペン
タン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル }
- N - { 2, 6 - ビス (ジアミノ) ピリミジン - 4 - イル } ピ
ペラジン、

$N' = \{ (1) - (1' - (\text{エトキシカルボニル}) \text{シクロペンタン} - 1') - \text{カルボニル} \} \text{ピロリジン} - 2\text{-イル} \} \text{カルボニル}$

ル) ピロリジン-2-イル) カルボニル) -N-(4, 6-ビス(アリルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピペラジン、

N' = { (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル} - N - { 4, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル } ビベラジン、

N' - ((1 - ((2' , 2' - ジメチル) エトキシマロニ
ル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル) - N - (4 , 6 - ピ
ス (2 - プロピルアミノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イ
ル) ビベラジン .

N' = { (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニル) ビロリジン - 2 - イル) カルボニル } - N - { 4, 6 - ビス (ジエチルアミノ) - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル }
ビペラジン。

・ N' - { (1 - (2' , 2' - ジメチル) エトキシマロニル) ピロリジン - 2 - イル } カルボニル } - N - { 3 , 6 - ビス (ジエチルアミノ) - ピリジン - 2 - イル } ビベラジン、

$N' = \{ (1 - \{ (2', 2' - \text{ジメチル}) \text{エトキシマロニル}) \text{ピロリジン} - 2 - \text{イル}) \text{カルボニル} \} - N - [3, 6 - \text{ビス} (\text{ピロリジン} - 1 - \text{イル}) - \text{ピリジン} - 2 - \text{イル}] \text{ピペラジン}$ 、

$N' = (1 - (2', 2' - \text{ジメチル}) \text{エトキシマロニル}) \text{ピロリジン} - 2 - \text{イル}$ カルボニル) $- N \sim (3, 6 - \text{ビス} (\text{アリルアミノ}) - \text{ピリジン} - 2 - \text{イル}) \text{ビペラジン}$ 、

N' = { (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル } - N - { 3, 6 - ビス (アロパルギルアミノ) - ピリジン - 2 - イル } ビペラジン、

-N-(2,6-ビス(ジエチルアミノ)-5-ベンゾイルピ
リミジン-4-イル)ピペラジン、

N' - { (1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロペン
タン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル }
- N - { 2, 6 - ビス (ジエチルアミノ) - 5 - アセチルピリ
ミジン - 4 - イル } ビベラジン、

$N' = \{ (1 - (1' - (\text{エトキシカルボニル}) \text{シクロペンタン} - 1' - \text{カルボニル}) \text{ピロリジン} - 2 - \text{イル}) \text{カルボニル} \}$
 $- N = \{ 2, 6 - \text{ビス} (\text{ピロリジン} - 1 - \text{イル}) - 5 - \text{アセチルビリミジン} - 4 - \text{イル} \} \text{ピペラジン}$

N' = { (1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロペンタン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル }
- N = { 2, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) - 5 - ベンゾ
イルピリミジン - 4 - イル } ビペラジン、

N' - [(1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロペン
タン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル]
- N - (4 , 6 - ビス (アリルアミノ) - 1 , 3 , 5 - トリア
ジン - 2 - イル) ビペラジン、

N' = { (1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロペン
タン-1' - カルボニル) ピロリジン-2-イル) カルボニル }
- N - { 4, 6-ビス (ピロリジン-1-イル) - 1, 3, 5
- トリアジン-2-イル) ビペラジン、

N' - { [1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロペン
タン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル]
- N - { 4 , 6 - ビス (2 - プロピルアミノ) - 1 , 3 , 5 -
トリアジン - 2 - イル } ビベラジン、

N' - { (1 - (1' - (エトキシカルボニル) シクロペン
タン - 1' - カルボニル) ピロリジジン - 2 - イル) カルボニル }

-N-〔4, 6-ビス(ジエチルアミノ)-1, 3, 5-トリ
アジン-2-イル〕ビベラジン、

N'-〔(1-(1'-(エトキシカルボニル)シクロペン
タン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)
-N-〔3, 6-ビス(ジエチルアミノ)-ピリジン-2-イ
ル〕ビベラジン、

N'-〔(1-(1'-(エトキシカルボニル)シクロペン
タン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニ
ル)-N-〔3, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリジン
-2-イル〕ビベラジン、

N'-〔(1-(1'-(エトキシカルボニル)シクロペン
タン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)
-N-〔3, 6-ビス(アリルアミノ)ピリジン-2-イル)
ビベラジン、

N'-〔(1-(1'-(エトキシカルボニル)シクロペン
タン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)
-N-〔3, 6-ビス(プロパギルアミノ)ピリジン-2-イ
ル〕ビベラジン、

N'-〔(1-(1'-(エトキシカルボニル)シクロペン
タン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)
-N-〔3, 6-ビス(N-エチル-N-アリルアミノ)ピリ
ジン-2-イル〕ビベラジン、

N'-〔(1-(1'-(エトキシカルボニル)シクロペン
タン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)
-N-〔3-ヒドロキシ-2-ピリジニルメチル〕ビベラジン、

N'-〔(1-(1'-(エトキシカルボニル)シクロペン
タン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)
-N-〔ピリジン-2-イル〕ビベラジン、

ルピリミジン-4-イル〕ビベラジン、

N'-〔(1-(1'-(エトキシカルボニル)シクロペン
タン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)
-N-〔2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-ベンゾ
イルピリミジン-4-イル〕ビベラジン、

N'-〔(1-(1'-(エトキシカルボニル)シクロヘキ
サン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)
-N-〔4, 6-ビス(アリルアミノ)-1, 3, 5-トリ
アジン-2-イル〕ビベラジン、

N'-〔(1-(1'-(エトキシカルボニル)シクロヘキ
サン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)
-N-〔4, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-
トリアジン-2-イル〕ビベラジン、

N'-〔(1-(1'-(エトキシカルボニル)シクロヘキ
サン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)
-N-〔4, 6-ビス(2-アロピルアミノ)-1, 3, 5-
トリアジン-2-イル〕ビベラジン、

N'-〔(1-(1'-(エトキシカルボニル)シクロヘキ
サン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)
-N-〔4, 6-ビス(ジエチルアミノ)-1, 3, 5-トリ
アジン-2-イル〕ビベラジン、

N'-〔(1-(1'-(エトキシカルボニル)シクロヘキ
サン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)
-N-〔3, 6-ビス(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル)
ビベラジン、

N'-〔(1-(1'-(エトキシカルボニル)シクロヘキ
サン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)
-N-〔3, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリジン

N'-〔(1-(1'-(エトキシカルボニル)シクロペン
タン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)
-N-〔2, 6-ビス(ジエチルアミノ)ピリミジン-4-イ
ル〕ビベラジン、

N'-〔(1-(1'-(エトキシカルボニル)シクロペン
タン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)
-N-〔2, 6-ビス(アリルアミノ)ピリミジン-4-イル)
ビベラジン、

(-)-N'-〔(1-(1'-(エトキシカルボニル)シ
クロペンタン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)カ
ルボニル)-N-〔2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピ
リミジン-4-イル〕ビベラジン、融点 192-193℃、
〔α〕_D²⁰ = -19.6° (エチルアルコール中 C = 0.2)、

N'-〔(1-(1'-(エトキシカルボニル)シクロペン
タン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)
-N-〔2, 6-ビス(ジアミノ)ピリミジン-4-イル〕ビ
ベラジン、

N'-〔(1-(1'-(エトキシカルボニル)シクロペン
タン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)
-N-〔2, 6-ビス(ジエチルアミノ)-5-ベンゾイルピ
リミジン-4-イル〕ビベラジン、

N'-〔(1-(1'-(エトキシカルボニル)シクロペン
タン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)
-N-〔2, 6-ビス(ジエチルアミノ)-5-アセチルピリ
ミジン-4-イル〕ビベラジン、

N'-〔(1-(1'-(エトキシカルボニル)シクロペン
タン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)
-N-〔2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-アセチ

-2-イル〕ビベラジン、

N'-〔(1-(1'-(エトキシカルボニル)シクロヘキ
サン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)
-N-〔3, 6-ビス(アリルアミノ)ピリジン-2-イル)
ビベラジン、

N'-〔(1-(1'-(エトキシカルボニル)シクロブタ
ン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)
-N-〔3, 6-ビス(プロパギルアミノ)ピリジン-2-イ
ル〕ビベラジン、

N'-〔(1-(1'-(エトキシカルボニル)シクロプロ
パン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)
-N-〔3, 6-ビス(N-エチル-N-アリルアミノ)ピリ
ジン-2-イル〕ビベラジン、

N'-〔(1-(1'-(エトキシカルボニル)シクロヘキ
サン-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)
-N-〔3-ヒドロキシ-2-ピリジニルメチル〕ビベラジン、

N'-〔(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2
-イル)カルボニル)-N-〔ピリジン-2-イル〕ビベラジ
ン、

N'-〔(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2
-イル)カルボニル)-N-〔2, 6-ビス(ジエチルアミノ)
ピリミジン-4-イル〕ビベラジン、

N'-〔(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2
-イル)カルボニル)-N-〔2, 6-ビス(アリルアミノ)
ピリミジン-4-イル〕ビベラジン、

(-)-N'-〔(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリ
ジン-2-イル)カルボニル)-N-〔2, 6-ビス(ピロリ
ジン-1-イル)ピリミジン-4-イル〕ビベラジン、融点

198-199°C、(α)₀ = -8.4° (DMF中 C = 0.19)。

N' = [(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(2,6-ビス(ジエチルアミノ)-5-ベンゾイルピリミジン-4-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(2,6-ビス(ジエチルアミノ)-5-アセチルピリミジン-4-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-アセチルピリミジン-4-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-ベンゾイルピリミジン-4-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(4,6-ビス(アリルアミノ)-1,3,5-トリアジン-4-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(4,6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-4-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(4,6-ビス(2-アプロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-4-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3,6-ビス(ジエチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-4-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3,6-ビス(ジエチルアミノ)-

-ピリジン-2-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3,6-ビス(ピロリジン-1-イル)-ピリジン-2-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3,6-ビス(アリルアミノ)-ピリジン-2-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3,6-ビス(アプロピルアミノ)-ピリジン-2-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3,6-ビス(N-エチル-N-アリルアミノ)-ピリジン-2-イル)ピペラジン、

N' = [(1-(シアノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル]-N-(3-ヒドロキシ-2-ピリジニルメチル)ピペラジン、

N = [(1-メトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N' = (2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)-ピリミジン-4-イル)ピペラジン、

N = [(1-タシャリーブトキシマロニルピロリジン-2-イル)カルボニル]-N' = (3,6-ビス(ジエチルアミノ)-ピリジン-2-イル)ピペラジン、

実施例 8

0.023 ml の濃硫酸を、2,2-ジメチルマロン酸 4 g を溶解した無水エタノール/トルエン 1:2 の混合溶液 30 ml に慎重に注いだ。反応混合液は還流し、ついで水/トルエン共沸混合液を留去し、少量のエタノール/トルエン混合液を加え

た。3時間後、反応溶液に 50 ml の水を加え、酢酸エチル (3 × 15 ml) で抽出した。抽出した有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し(溶離液 ヘキサン/酢酸エチル 2:1)、2,2-ジメチルマロン酸ジエチルエステル 3.3 g を得た。

得られたジエステル 3 g をエタノール/水 1:1 の混合液 20 ml に溶解し、水酸化カリウム粉末 0.89 g を攪拌しながら加えた。60-70°C に 3 時間保持した後、エタノールを減圧下で留去した。次いで反応溶液に水 20 ml を加え、塩化メチレン (2 × 10 ml) で抽出した。水相を 1 N の塩酸で酸性とし、再度塩化メチレン (4 × 10 ml) で抽出した。2 度目の抽出液を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして溶媒を減圧下で蒸発させた。2.1 g の 2,2-ジメチルマロン酸モノエチルエステル、低融点固体(融点 25-30°C)を得た。

実施例 9

塩化トリエチルベンジルアンモニウム 5.4 g およびトルエン 30 ml にマロン酸ジエチル 4 g と 1,4-ジブロムブタン 4.3 ml を溶解した溶液を、50%水酸化ナトリウム水溶液に 40°C で攪拌しながら加えた。

5 時間後、反応溶液を氷水で 0°C に冷却し、1 N 塩酸により pH を酸性とし、次いで酢酸エチル (4 × 25 ml) で抽出した。有機相を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 × 20 ml) で繰り返し洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。最後に、減圧下で溶媒を蒸発させて、1,1-シクロペンタンジカルボン酸ジエチルエステル 3.4 g を得た。

得られたジエステル 3 g を 1:1 エタノール/水混合溶液 30

ml に溶解し、水酸化カリウム粉末 0.78 g を添加した。反応溶液は攪拌しながら 60°C で 2 時間加熱し、次いで減圧下でエタノールを留去した。反応溶液を酢酸エチル (2 × 10 ml) で洗浄し、次いで 1 N 塩酸で pH を僅かに酸性とし、酢酸エチル (4 × 15 ml) で抽出した。この抽出有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させて、低融点固体である 1,1-シクロペンタンジカルボン酸モノエチルエステル 2 g を得た。

実施例 10

室温で攪拌しながら、5 ml のアセトニトリルに溶解したエチルマロニルクロライド 4.8 ml を、2-アミノピリジン 3 g、炭酸カリウム 4.4 g、塩化トリエチルベンジルアンモニウム 2.17 g を含有する 25 ml のアセトニトリル中に滴下した。1 時間後、この反応混合物に水 70 ml を加え、酢酸エチル (3 × 20 ml) で繰り返し抽出を行った。抽出有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣 (7 g) をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し(溶離液 ヘキサン/酢酸エチル 2:1)、N-(エトキシマロニル)-2-アミノピリジン 4.4 g を得た。

25 ml のアセトニトリルに N-(エトキシマロニル)-2-アミノピリジン 3.7 g を溶解した溶液に、35%水酸化ナトリウム水溶液を 0°C に氷水で冷却攪拌しながら加えた。室温に温めた後、反応混合物を 15 分間攪拌し、次いで濾過して、N-(カルボキシメチルカルボニル)-2-アミノピリジンナトリウム塩 3.5 g を得た。融点 195°C。

実施例 11

特表平6-506450 (12)

エチルマロニルクロライド 2.7 ml をアセトニトリル 10 ml に溶解させた溶液を、パラトルエンスルホンアミド 2.55 g、炭酸カリウム 1.35 g、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム 2.55 g を含有する 50 ml のアセトニトリルに、不活性ガス雰囲気中で攪拌しながら徐々に滴下し、40℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、1時間後、溶液を減圧下で蒸発させた。

残渣を 60 ml の酢酸エチルに溶解し、この有機溶液をまず飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し (2×15 ml)、次いで水で洗浄した (3×15 ml)。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を減圧下で蒸発させて、N-(エトキシマロニル)パラトルエンスルホンアミド 2.19 g を得た。

1N 水酸化ナトリウム水溶液 13.2 ml を、20 ml のアセトニトリルに N-(エトキシマロニル)パラトルエンスルホンアミド 1.9 g を溶解させた溶液に室温で攪拌しながら添加した。

反応混合物を 60℃で 1 時間加熱した後、溶液を減圧下で蒸発させ、残渣を 30 ml の水に溶解し、繰り返し酢酸エチルで洗浄した (3×5 ml)。水相を 1N 塩酸で、再度酸性にし、酢酸エチルで抽出した (3×10 ml)。有機抽出相を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を減圧下で蒸発させて、N-(カルボキシメチルカルボニル)パラトルエンスルホンアミド 1.6 g を得た。融点 80℃。

実施例 1.2

20 ml の無水ジメチルフォルムアミド (DMF) に N-(カルボキシメチルカルボニル)-2-アミノピリジンナトリウム塩 0.4 g を溶解した溶液に、塩酸エーテル溶液 70 μl (2.9

N'-(1-(ベンジルアミノカルボニルメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビペラジン、

N'-(1-(ジエチルアミノカルボニルメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビペラジン、

N'-(1-(1-ビペリジノカルボニルメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビペラジン、

N'-(1-(N-モルホリノカルボニルメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビペラジン、

N'-(1-(N-(4-チオモルホリノ)カルボニルメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビペラジン、

N'-(1-(N-(4,5-ジチアアゼピノ)カルボニルメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビペラジン、

実施例 1.4

165 g の 2-クロル酢酸メチルを、N-メチルビペラジン 152 g とトリエチルアミン 212 ml を溶解させたトルエン溶液 1.5 l 中に不活性ガス雰囲気中で攪拌しながら滴下した。次いで、反応溶液を 70℃で 4 時間加熱した。その後、反応混合物を室温に冷却し、生じた沈殿を濾過し、濾過器上で 100 ml のトルエンを用いて洗浄した。得られた有機溶液を水で抽

M)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 0.37 g および N'-(1-(ピロリジン-2-イル)カルボニル)-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビペラジン 0.79 g を無水 DMF 25 ml に溶解した溶液を不活性ガス雰囲気に加えた。3 時間後反応混合物に 100 ml の水を加え、酢酸エチルで抽出した (3×20 ml)。有機相を集め繰り返し水で洗浄し (3×20 ml)、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機溶液を減圧下で濃縮し、残渣 (0.65 g) をシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒液 塩化メチレン/メタノール 95:5:0.5) で精製して、N'-(1-(1-(ピロリジン-2-イル)アミノカルボニルメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビペラジン 0.5 g を得た。融点 182℃。

実施例 1.3

実施例 1.2 に記載した方法に従って、N'-(1-(ピロリジン-2-イル)カルボニル)-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビペラジンおよび実施例 1.0 により製造した適当なマロン酸モノアミドを出発物質として、次の N, N'-ジ置換ビペラジンを得た。

N'-(1-(N-メチルヒドロキシルアミノカルボニルメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビペラジン、

N'-(1-(アミノカルボニルメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビペラジン、

出し (5×200 ml)、有機相を 20 時間還流し、次いで水分を減圧下で除去した。残渣はイソプロパノールから結晶化させ、2-(N-メチルビペラジノ)酢酸 168 g のを得た。融点 160-161℃。

実施例 1.5

N'-(1-(1-(ピロリジン-2-イル)カルボニル)-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビペラジンおよび実施例 1.4 に記載した方法により調製した適当な 2-置換酢酸を出発物質として、実施例 1.2 に記載した方法により次の化合物を製造した。

N'-(1-(1-(ベンジルアミノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビペラジン、

N'-(1-(1-(ジエチルアミノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビペラジン、

N'-(1-(1-(1-ビペリジノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビペラジン、

N'-(1-(1-(N-モルホリノメチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビペラジン、

(-)-N'-(1-(1-(N-(4-チオモルホリノ)メチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)カルボニル)-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ビペラジン、融点 225-226℃、(α)_D²⁰ = -16° (DMF 中 C = 0.2)

特表平6-506450 (18)

N' - { (1 - (N - (4, 5 - ジチアゼピノ) メチルカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル) - N - (2, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ビペラジン

(-) - N' - { (1 - (N - (4 - チアモルホリノ) メチルカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル) - N - (3, 6 - ビス (ジエチルアミノ) ピリジン - 2 - イル) ビペラジン塩酸塩、融点 173 - 175℃、

(-) - N' - { (1 - (N - (4 - チアモルホリノ) メチルカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル) - N - (2, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) - 1, 3, 5 - トリアジン - 4 - イル) ビペラジン、融点 205 - 207℃、

実施例 16

30 ml のアセトニトリルに N - (カルボキシメチルカルボニル) パラトルエンスルホンアミド 1 g を溶解した溶液に、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 0.97 g および (-) - N' - { (ピロリジン - 2 - イル) カルボニル) - N - (2, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ビペラジン 1.56 g を室温で攪拌しながら添加した。3 時間後反応混合物に 70 ml の水を加え、酢酸エチルで抽出した (3 × 20 ml)。抽出有機相を合わせ、水で洗浄し (3 × 10 ml)、硫酸ナトリウムで乾燥し、有機相を減圧下で蒸発させた。残渣 (1.5 g) をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し (溶離液 酢酸エチル/メタノール 9.5 : 0.5)、(-) - N' - { 1 - (パラトルエンスルホンアミドカルボニル - メチルカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル) - N - (2, 6 - ビス (ピロリ

{ (1 - (カルボキシエチルカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル) - N - (2, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ビペラジン 3 g を得た。

得られた粗生成物を 25 ml の無水エタノールに再溶解し、次いで 0.3 ml の濃硫酸を添加した。反応混合物を 1 時間還流し、次いで飽和炭酸水素ナトリウム溶液 50 ml を添加した。エタノールを減圧下で留去し、次いで水相を酢酸エチルで抽出した (3 × 15 ml)。抽出有機相を集め、飽和食塩水で洗浄し (3 × 5 ml) 硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。残渣 (3 g) をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し (酢酸エチル - 酢酸エチル/メタノール 10 : 1 変法による溶出)、(-) - N' - { (1 - (エトキシカルボキシエチルカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) カルボニル) - N - (2, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ビペラジン 2.3 g を得た。ガラス状の油状物、 $[\alpha]_D^{25} = -26^\circ$ (エタノール中 C = 2)。

実施例 19

アセトニトリル 16 ml とジクロルエタン 5 ml の混合溶液に、(-) - N' - { (ピロリジン - 2 - イル) カルボニル) - N - (2, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ビペラジン 2 g と粉末炭酸カリウム 0.83 g を溶解させた溶液を、氷水で 10℃以下に冷却下、2 ml のアセトニトリルとエチルオキザリルクロライド 0.82 ml の混合液に滴下した。30 分間攪拌し、反応混合物に水 70 ml を加え、酢酸エチルで抽出し (3 × 15 ml)、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧で蒸発させ、残渣を酢酸エチルから結晶化させ、(-) - N' - { (1 - (エチルオキザリル) ピロリジン

ジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) ビペラジン 0.95 g を得た。融点 170℃、 $[\alpha]_D^{25} = -26.9^\circ$ (エタノール中 C = 2.06)。

実施例 17

5 ml の水に炭酸水素カリウム 0.6 g を溶解した水溶液を、(-) - N' - { (ピロリジン - 2 - イル) カルボニル) - N - (2, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ビペラジン 2 g を酢酸エチル 25 ml に溶解させた溶液に添加した。反応溶液は 0℃に冷却し、次いで不活性ガス雰囲気中で攪拌しながら、酢酸エチル 2 ml にアセチルクロライド 0.4 ml を溶解させた溶液を滴下した。反応混合物を 0℃で 30 分放置し、その後室温まで反応溶液を温め、40℃で溶解する沈殿を得た。15 分後、水相を分離し、40℃に保ち、有機相を水で洗浄し (2 × 5 ml)、硫酸ナトリウムで乾燥させ、少量まで減圧下で濃縮した。この溶液から (-) - N' - { (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) カルボニル) - N - (2, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ビペラジン 1.75 g を結晶化させた。融点 229 - 231℃、 $[\alpha]_D^{25} = -17^\circ$ (エタノール中 C = 1)。

実施例 18

20 ml の無水ベンゼンに (-) - N' - { (ピロリジン - 2 - イル) カルボニル) - N - (2, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ビペラジン 2 g を溶解させた溶液に、コハク酸無水物 0.56 g および N, N - ジメチルアミノピリジン 0.05 g の加え、次いで反応混合物を 2 時間還流した。その後、溶媒を減圧下で蒸発させ、(-) - N' -

- 2 - イル) カルボニル) - N - (2, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ビペラジン 1.8 g を得た。 $[\alpha]_D^{25} = -14.9^\circ$ (エタノール中 C = 0.5)。

実施例 20

ブラインで -10℃に冷却した無水 THF 60 ml に溶解した (L) - BOC - プロリン溶液にトリエチルアミン 6.1 ml と 4 A モレキュラシーブ 1 g を加え、次いで -5℃以下に保ち、無水 THF 5 ml に溶解したエチルクロロホルメイト 4.6 ml の混合液を滴下した。30 分間攪拌した後沈殿したトリメチルアンモニウムクロライドを濾過により除去し、濾過液は減圧下で 30 ml まで濃縮した。得られた溶液は、ブラインにより -10℃に冷却した無水 THF 50 ml と水素化ホウ素ナトリウム 7.5 g の懸濁液に滴下した。2 時間後反応混合物に、氷水で 0℃の温度に保持しながら、リン酸二水素ナトリウム飽和水溶液 200 ml を加え、酢酸エチルで抽出した (3 × 50 ml)。有機相を集め、飽和食塩水で繰り返し洗浄し (3 × 30 ml)、硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をヘキサンから結晶化させ、(L) - BOC - プロリノール 6.1 g を得た。融点 59 - 60℃ $[\alpha]_D^{25} = -54.9^\circ$ (エタノール中 C = 0.2)。

実施例 21

カルボニルジイミダゾール 0.29 g を、無水 THF 10 ml に (L) - BOC - プロリノール 0.3 g を溶解した溶液に、氷水で冷却下不活性ガス雰囲気中で攪拌しながら加え、次いで反応溶液を室温まで加温し、3 時間攪拌を続けた。得られた溶液に N - (2, 6 - ビス (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン -

特表平6-506450 (14)

4-イル)ピペラジン0.45gを分割添加し、18時間攪拌を続けた。反応溶液に飽和リン酸二水素ナトリウム飽和水溶液40mlを加え、ついで酢酸エチルで抽出した(3×15ml)。抽出有機相を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を減圧下で蒸発させた。残渣(0.75g)をシリカゲルクロマトグラフィで精製し(溶離液ヘキサン/酢酸エチル7:3)、(-)-N'-[(1-tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン5.5gを得た。融点147°, [α]_D²⁰ = -32° (エタノール中 C=0.25)。

実施例2.2

0.174mlのトリフロロ酢酸を、4mlの塩化メチレン中に(-)-N'-[(1-tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン100mgを溶解した溶液中に滴下した。18時間後、反応溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液を添加し、塩化メチレンで抽出した(3×3ml)。抽出有機相を集め、水で洗浄し(2×2ml)、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を減圧下で蒸発させた。残渣をジイソプロピルエーテル/酢酸エチル9:1から結晶化し、(+)-N'-[(ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン65mgを得た。融点137-138°C, [α]_D²⁰ = 8.7° (エタノール中 C=0.23)。

実施例2.3

トキシカルボニル)-N-(2,6-ビス(アリルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2,6-ビス(ジアミノ)ピリミジン-4-イル)ピペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2,6-ビス(ジエチルアミノ)-5-ベンゾイルピリミジン-4-イル)ピペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2,6-ビス(ジエチルアミノ)-5-アセチルピリミジン-4-イル)ピペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-アセチルピリミジン-4-イル)ピペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-ベンゾイルピリミジン-4-イル)ピペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(4,6-ビス(アリルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(4,6-ビス(プロピルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(4,6-ビス(ジエチルアミノ)

アセトニトリル10mlに2,2-ジメチルマロン酸モノエチルエステル0.37gを溶解した溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩0.54gを分割添加した。15分後、不活性ガス雰囲気で攪拌しながら、反応混合物に(+)-N'-[(ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン1gを加えた。3時間後、反応混合物に水100mlを加え、酢酸エチルで繰り返し抽出した(3×20ml)。抽出有機相を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を減圧下で蒸発させて、(-)-N'-[(1-((2',2'-ジメチル)エチルマロニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン1.1gを得た。融点118-120°C, [α]_D²⁰ = -40.8° (エタノール中 C=0.13)。

実施例2.4

適当なN-置換ピペラジンおよびマロン酸、2,2-ジメチルマロン酸、1,1-シクロペンタンジカルボン酸およびシクロヘキサンジカルボン酸のモノエチルエステルを出発化合物として、実施例2.1、2.2、2.3記載の方法に従い、次のピペラジン化合物を製造した。

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(ピリジン-2-イル)ピペラジン
N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2,6-ビス(ジエチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メ

-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(4,6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(3,6-ビス(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(3,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(3,6-ビス(アリルアミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(3,6-ビス(プロパギルアミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(3,6-ビス(N-エチル-N-アリルアミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン

N'-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(3-ヒドロキシ-2-ピリジニルメチル)ピペラジン

N'-[(1-((2',2'-ジメチル)エトキシマロニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(ピリジン-2-イル)ピペラジン

N'-[(1-((2',2'-ジメチル)エトキシマロニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-(2,6-ビス(ジエチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピペラジ

(L) N' = { (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシ

N' - { (1 - (1' - エトキシカルボニル) シクロペンタ
ン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) メトキシカル

N' - { (1 - (2', 2' - ジメチル) エトキシマロニル) ピロリジン - 2 - イル) メトキシカルボニル) - N - { 3, 5 - ビス (N - エチル - N - アリルアミノ) ピリジン - 2 - イル) } ビベラジン、

N' - { (1 - (1' - エトキシカルボニル) シクロペンタ
ン - 1' - カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) メトキシカル

ボニル) - N - [3, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル]ピペラジン、

N' - [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロペンタ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル] - N - [3, 6-ビス(アリルアミノ)ピリジン-2-イル]ピペラジン、

N' - [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロペンタ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル] - N - [3, 6-ビス(プロパギルアミノ)ピリジン-2-イル]ピペラジン、

N' - [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロペンタ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル] - N - [3, 6-ビス(N-エチル-N-アリルアミノ)ピリジン-2-イル]ピペラジン、

N' - [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロペンタ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル] - N - [3-ヒドロキシ-2-ビリジニルメチル]ピペラジン、

N' - [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル] - N - (ビリジン-2-イル)ピペラジン、

N' - [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル] - N - [2, 6-ビス(ジエチルアミノ)ピリミジン-4-イル]ピペラジン、

N' - [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル] - N - [2, 6-ビス(アリルアミノ)ピリミジン-

3, 5-トリアジン-2-イル]ピペラジン、

N' - [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル] - N - [4, 6-ビス(2-プロピルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]ピペラジン、

N' - [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル] - N - [4, 6-ビス(ジエチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]ピペラジン、

N' - [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル] - N - [3, 6-ビス(ジエチルアミノ)-ビリジン-2-イル]ピペラジン、

N' - [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル] - N - [3, 6-ビス(ピロリジン-2-イル)-ビリジン-2-イル]ピペラジン、

N' - [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル] - N - [3, 6-ビス(アリルアミノ)-ビリジン-2-イル]ピペラジン、

N' - [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル] - N - [3, 6-ビス(プロパギルアミノ)-ビリジン-2-イル]ピペラジン、

N' - [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル] - N - [3, 6-ビス(N-エチル-N-アリルアミ

4-イル)ピペラジン、

N' - [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル] - N - [2, 6-ビス(ジアミノ)ピリミジン-4-イル]ピペラジン、

N' - [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル] - N - [2, 6-ビス(ジエチルアミノ)-5-ベンゾイルピリミジン-4-イル]ピペラジン、

N' - [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル] - N - [2, 6-ビス(ジエチルアミノ)-5-アセチルピリミジン-4-イル]ピペラジン、

N' - [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル] - N - [2, 6-ビス(ピロリジン-2-イル)-5-アセチルピリミジン-4-イル]ピペラジン、

N' - [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル] - N - [2, 6-ビス(ピロリジン-2-イル)-5-ベンゾイルピリミジン-4-イル]ピペラジン、

N' - [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル] - N - [4, 6-ビス(アリルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]ピペラジン、

N' - [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル] - N - [4, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1,

ノ)-ビリジン-2-イル]ピペラジン、

N' - [(1-(1'-エトキシカルボニル)シクロヘキサ-1'-カルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル] - N - (3-ヒドロキシ-2-ビリジニルメチル)ピペラジン、

実施例 2.5

ブラインで-10℃に冷却した40mlの1, 2-ジクロロエタンに(1-エトキシマロニル)-1, 3-チアゾリジン-2-カルボン酸4gとトリエチルアミン2.36mlを溶解した溶液中に、ピバロイルクロライド2.08mlを、不活性ガス雰囲気中で攪拌しながら滴下した。15分後、-5℃以下に温度を保持しながら反応混合物に、4mlの1, 2-ジクロロエタンにN-(3, 6-ビス(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン4.89gを溶解した溶液を加えた。30分後反応混合物に水120mlを加えて、有機相を分離した。水相はメチレンクロライドで再抽出し(3×20ml)、抽出有機相を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し(溶離液: エチルエーテル)、エチルエーテル/酢酸エチル 1:1から結晶化させて、N' - [(1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル)カルボニル] - N - [3, 6-ビス(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル]ピペラジン2.6gを得た。融点 111-113℃。

実施例 2.6

実施例 2.5に記載の方法に従い、(1-エトキシマロニル)-1, 3-チアゾリジン-2-カルボン酸を適当なN-置換ピ

ペラジンと反応させて、次のN, N'-ジ置換ピペラジンを得た。

N' - { (1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル) カルボニル } - N - (ピリジン-2-イル) ピペラジン、

N' - { (1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル) カルボニル } - N - (2, 6-ビス(ジエチルアミノ)ピリミジン-4-イル) ピペラジン、

N' - { (1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル) カルボニル } - N - (2, 6-ビス(アリルアミノ)ピリミジン-4-イル) ピペラジン、

N' - { (1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル) カルボニル } - N - (2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル) ピペラジン、融点147-149°、

N' - { (1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル) カルボニル } - N - (2, 6-ビス(ジアミノ)ピリミジン-4-イル) ピペラジン、

N' - { (1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル) カルボニル } - N - (2, 6-ビス(ジエチルアミノ)-5-ベンゾイルピリミジン-4-イル) ピペラジン、

N' - { (1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル) カルボニル } - N - (2, 6-ビス(ジエチルアミノ)-5-アセチルピリミジン-4-イル) ピペラジン、

N' - { (1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル) カルボニル } - N - (2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-アセチルピリミジン-4-イル) ピペラジン、

N' - { (1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル) カルボニル } - N - (2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-5-ベンゾイルピリミジン-4-イル) ピペラジン、

カルボニル} - N - メチルピペラジン、融点 フマル酸塩として126-129°。

実施例 27

S(-)-(N-ベンジルピロリジン-2-イル)メタノール6 ml、ジターシャリーブチルイミノジカルボキシレート11 gおよびトリフェニルフェスフィン24 gを無水THF100 mlに溶解した溶液に、ジエチルアザジカルボキシレート(DEAD)13.28 mlを、5℃以下に保ちながら不活性ガス雰囲気中で攪拌下30分かけて滴下した。

0℃で5時間経過後、反応混合物から溶液を真空下に除去した。残渣に酢酸エチル120 mlを水で繰り返し洗浄した(3×60 ml)。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶液を減圧下に留去した。残渣(40 g)はシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液 石油エーテル/ジエチルエーテル 3:1)で精製して、S(-)-(1-ベンジルピロリジン-2-イル)-N, ジ-ter(ーリーブトオキシカルボニル)メチルアミン9.8 gを得た。¹H-N. M. R. (200 MHz) CDCl₃中 δ 1.52 (s, 18H); 1.72 (m, 4H); 2.21 (m, 1H); 2.86 (m, 2H); 3.35 (d, 1H); 3.71 (m, 2H); 4.11 (d, 1H); 7.31 (m, 5H)。

実施例 28

S(-)-{(1-ベンジルピロリジン-2-イル)-N, N-ジ-ter(ーブトオキシカルボニル)メチルアミン} 5.4 gを80 mlのメタノールに溶解し、得られた溶液を0℃に冷却した。ここに塩化水素ガスを2時間吹き込んだ後、溶液を減圧下に留去し

N' - { (1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル) カルボニル } - N - (4, 6-ビス(アリルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピペラジン、

N' - { (1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル) カルボニル } - N - (4, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピペラジン、

N' - { (1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル) カルボニル } - N - (4, 6-ビス(2-プロピルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピペラジン、

N' - { (1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル) カルボニル } - N - (4, 6-ビス(ジエチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル) ピペラジン、

N' - { (1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル) カルボニル } - N - (3, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル) ピペラジン、

N' - { (1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル) カルボニル } - N - (3, 6-ビス(アリルアミノ)ピリジン-2-イル) ピペラジン、

N' - { (1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル) カルボニル } - N - (3, 6-ビス(プロパギルアミノ)ピリジン-2-イル) ピペラジン、

N' - { (1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル) カルボニル } - N - (3, 6-ビス(N-エチル-N-アリルアミノ)ピリジン-2-イル) ピペラジン、

N' - { (1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル) カルボニル } - N - (3-ヒドロキシ-2-ピリジニルメチル) ピペラジン、

N' - { (1-エトキシマロニルチアゾリジン-2-イル)

て、S(-)-(1-ベンジルピロリジン-2-イル)メチルアミン塩酸塩3 gを得た。¹H-N. M. R. (200 MHz) D₂O中 δ 2.1 (m, 3H); 2.51 (m, 1H); 3.4 (m, 4H); 3.95 (m, 1H); 4.4 (d, 1H); 4.65 (d, 1H); 7.56 (s, 5H)。

実施例 29

THF 8 mlにS(-)-(1-ベンジルピロリジン-2-イル)メチルアミン塩酸塩0.3 gを懸濁した液に、トリエチルアミン0.19 mlをTHF 2 mlに溶解した溶液を攪拌しながら滴下した。15分後塩化トリメチルアンモニウムの沈殿を濾別し、反応混合物を0℃に冷却し、N, N'-カルボニルジイミダゾール0.24 gを添加した。得られた溶液を室温まで加温し、窒素ガス雰囲気中で2時間攪拌した後、N-(2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン0.4 gを一度に加え、18時間攪拌した。反応混合物は真空下で濃縮し、10 mlの酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した(3×5 ml)。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を減圧下で蒸発させた。残渣(0.5 g)をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: 塩化メチレン/メタノール 95:5)で精製して、(S)-N-(2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-N'-(1-ベンジルピロリジン-2-イル)メチルアミノカルボニル)ピペラジン0.35 gを得た。¹H-N. M. R. (200 MHz) D₂O, ベンゼン中 δ 1.58 (m, 12H); 1.92 (m, 1H); 2.44 (m, 1H); 2.85 (m, 1H); 2.98 (d, 1H); 3.35 (m, 8H); 3.52 (m, 4H); 3.72 (m, 7H); 4.86 (s, 1H); 5.08 (b, 1H);

7. 18 (m, 5H)。

実施例30

(S)-N-(2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-N'-((1-ベンジルピロリジン-2-イル)メチルアミノカルボニル)ピペラジン0.18gを2mlのメタノールに溶解し、次いでギ酸アンモニウム100mg、10% Pd/C 4mgを加え、反応混合物を6時間還流した。懸濁液をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣0.25gを得た。シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液: 塩化メチレン/メタノール 92/8)で精製し、(S)-N-(2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-N'-((ピロリジン-2-イル)メチルアミノカルボニル)ピペラジン0.13gを得た。¹H-NMR (200MHz) CDCl₃, 中 δ 1.25 (t, 3H); 1.45 (s, 6H); 1.85 (m, 12H); 3.45 (m, 21H); 4.2 (q, 2H); 4.48 (b, 1H); 6.4 (t, 1H)。

実施例31

THF 5mlに(S)-N-(2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-N'-((ピロリジン-2-イル)メチルアミノカルボニル)ピペラジン0.13gを溶解した溶液に、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール90mgを不活性ガス雰囲気中で攪拌しながら添加し、得られた溶液を-5℃に冷却した。反応溶液に2, 2-ジメチルマロン酸モノエチルエステル60mg、N-メチルモルホリン0.036mlおよび1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩125mgを添加し、温度を25℃に上げて

2-イル)-1, 3, 5-トリアジン-4-イル]ピペラジン、
N-[(1-(2', 2'-ジメチル)エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メチルアミノカルボニル]-N'-[3, 6-ビス(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル]ピペラジン、
N-[(1-(2', 2'-ジメチル)エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メチルアミノカルボニル]-N'-[2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-4-イル]ピペラジン。

実施例33

実施例29のカルボニルジイミダゾールをチオカルボニルイミダゾールに換え、実施例29、30、31に記載した方法により、(N-ベンジルピロリジン-2-イル)メチルアミン塩酸塩、適当なN-置換ピペラジンおよびマロン酸または2, 2-ジメチルマロン酸のモノエチルエステルを出発物質として、次のN, N'-2置換ピペラジンを製造した。

N-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メチルアミノチオカルボニル]-N'-[3, 6-ビス(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル]ピペラジン、

N-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メチルアミノチオカルボニル]-N'-[2, 6-ビス(ピロリジン-2-イル)ピリミジン-4-イル]ピペラジン、

N-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メチルアミノチオカルボニル]-N'-[2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-4-イル]ピペラジン、

N-[(1-(2', 2'-ジメチル)エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メチルアミノチオカルボニル]-N'-

18時間攪拌を続けた。その後溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を5mlの酢酸エチルに溶解し、次いで水で洗浄した(3×5ml)。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させて150mg暗紫色泡状物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液: 塩化メチレン/メタノール 97:3)で精製し、(S)-N-(2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-N'-((1-(2', 2'-ジメチル)エトキシマロニル)ピロリジン-2-イル)メチルアミノカルボニル)ピペラジン70mgを得た。¹H-NMR (200MHz) CDCl₃, 中 δ 1.25 (t, 3H); 1.45 (s, 6H); 1.6-2.1 (m, 12H); 3.1-3.6 (m, 20H); 4.2 (q, 2H); 4.45 (m, 1H); 4.85 (s, 1H); 6.45 (t, 1H)。

実施例32

実施例29、30、31に記載の方法により、(N-ベンジルピロリジン-2-イル)メチルアミン塩酸および適当なN-置換ピペラジンおよびマロン酸または2, 2-ジメチルマロン酸のモノエチルエステルを出発物質として次のピペラジンを得た。

N-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メチルアミノカルボニル]-N'-[3, 6-ビス(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル]ピペラジン、

N-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メチルアミノカルボニル]-N'-[2, 6-ビス(ピロリジン-2-イル)ピリミジン-4-イル]ピペラジン、

N-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メチルアミノカルボニル]-N'-[2, 6-ビス(ピロリジン-

-[3, 6-ビス(ジエチルアミノ)-ピリジン-2-イル]ピペラジン、

N-[(1-(2', 2'-ジメチル)エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メチルアミノチオカルボニル]-N'-[2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル]ピペラジン、

N-[(1-(2', 2'-ジメチル)エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メチルアミノチオカルボニル]-N'-[2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-4-イル]ピペラジン、

実施例34

実施例21のカルボニルジイミダゾールをチオカルボニルイミダゾールに換えて、実施例21、22、23に記載した方法に従って、適当なN-置換ピペラジンおよびマロン酸または2, 2-ジメチルマロン酸のモノエチルエステルを出発物として、次のN, N'-2置換ピペラジンを製造した。

N-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシチオカルボニル]-N'-[3, 6-ビス(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル]ピペラジン、

N-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシチオカルボニル]-N'-[2, 6-ビス(ピロリジン-2-イル)ピリジン-4-イル]ピペラジン、

N-[(1-エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシチオカルボニル]-N'-[2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-4-イル]ピペラジン、

N-[(1-(2', 2'-ジメチル)エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシチオカルボニル]-N'-[3,

6-ビス(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル)ビベラジン、
(し)-N-(1-(2', 2'-ジメチル)エトキシマ
ロニルピロリジン-2-イル)メトキシチオカルボニル)-N'-
-(2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-
イル)ビベラジン、融点 123-124℃。

N-[(1-(2', 2'-ジメチル)エトキシマロニルピロリジン-2-イル)メトキシチオカルボニル]-N'-[2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-4-イル]ビペラジン。

案例 3.5

実施例 21 のカルボニルジイミダゾールをチオカルボニルイミダゾールに換えて、実施例 21、22、23 に記載した方法に従って、適当な N-置換ピペラジンおよび (4-チアモルホリン-1-イル)、モルホリン-1-イルまたは (4-メチルピペラジン-1-イル) 酢酸を出発物として、次のピペラジンを製造した。

N-〔(1-〔(4-チアモルホリン-1-イル)メチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル〕-N-〔3,6-ビス(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル〕ピペラジン、

N-〔(1-((4-チアモルホリン-1-イル)メチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル)-N-〔2,6-ビス(ピロリジン-2-イル)ピリミジン-4-イル]ピペラジン、

N-〔(1-(4-チアモルホリン-1-イル)メチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N-〔2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1,3,5-ト

ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル)-N'-(2, 6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン、

N-〔(1-(ピペリジン-1-イル)メチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N'-〔2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-4-イル)ピペラジン。

リアジソ-4-イル) ピペラジソ、

N-〔(1-(メソホリン-1-イル)メチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル〕-N'-〔3,6-ビス(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル〕ビペラジン

N-((1-((モルホリン-1-イル)メチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル)-N'-((2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-

N-〔(1-(モルホリン-1-イル)メチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル〕-N'-〔2,6-ビス(ピロリジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-4-イル〕ビベラジン、

N-〔(1-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチルカルボニル)ピロリジン-2-イル)メトキシカルボニル]-N'-〔3,6-ビス(ジエチルアミノ)ピリジン-2-イル)ピペラジン、

$N - \{ (1 - (4 - \text{メチルピペラジン} - 1 - \text{イル}) \text{メチルカルボニル}) \text{ピロリジン} - 2 - \text{イル}) \text{メトキシカルボニル} \} - N' - \{ 2, 6 - \text{ビス} (\text{ピロリジン} - 1 - \text{イル}) \text{ピリミジン} - 4 - \text{イル} \} \text{ピペラジン}$

N - { (1 - (4 - メチルピペラジーン - 1 - イル) メチルカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) メトキシカルボニル } - N' - (2, 5 - ビス { ピロリジン - 1 - イル } - 1, 3, 5 - トリアジン - 4 - イル) ピペラジーン

$$N - \{ (1 - ((\text{ビペリジン}-1\text{-イル})\text{メチルカルボニル})\text{ピロリジン}-2\text{-イル})\text{メトキシカルボニル} \} - N' - \{ 3, 6\text{-ビス}(\text{ジエチルアミノ})\text{ピリジン}-2\text{-イル} \} \text{ビペラジン、}$$

$$N - \{ (1 - ((\text{ビペリジン}-1\text{-イル})\text{メチルカルボニル})\text{ピロリジン}-2\text{-イル})\text{メトキシカルボニル} \} - N' - \{ 3, 6\text{-ビス}(\text{ジエチルアミノ})\text{ピリジン}-2\text{-イル} \} \text{ビペラジン、}$$

| INTERNATIONAL APPLICATION No. | | PCT/EP 92/00724 |
|---|---|--|
| I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (In several classifications include group, subclass and/or) | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both Patent Classification and IPC: | | |
| Int. Cl. 5 C07D207/08; C07D277/06; | C07D207/09; C07D401/12; | C07D207/16; C07D401/14; C07D277/04 C07D403/12 |
| D. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum Documentation Searched | | |
| Classification System | Classification System | |
| Int. Cl. 5 | C07D : A61K | |
| Documentation Searched other than Minimum Documentation in the extent that such Documents are included in the Fields Searched | | |
| II. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT* | | |
| Category | Citation of Document, with reference, where appropriate, to the relevant passages | Relevant to Claim No./s |
| A | EP, A, 0 348 541 (YASON) 3 January 1990 see the whole document | 1-9 |
| A | WO, A, 8 908 648 (BOEHRINGER BIOCHEMICA ROBIN) 21 September 1989 see the whole document | 1-9 |
| A | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 109, no. 19, 7 November 1989, Columbus, Ohio, US; abstract no. 170371, SHARMA S. ET. AL.: 'STUDIES IN POTENTIAL FILARICIDES. PART 29. SYNTHESIS OF 1-METHYL-4-SUBSTITUTED CARBONYLPYRAZINES AS DIETHYLCARBAZINE ANALOGS. & IND. J. CHEM., SECT. B; 1987, 26B(8), 748-81.' cited in the application see abstract | 1-9 |
| -/- | | |
| * Some categories of cited documents: (1) (A) Document defining the general state of the art which is the foundation to be of particular relevance (2) Document considered not pertinent as or after the international filing date (3) Document which may draw attention to priority claims or which is cited to establish the priority date of another claim or which appears under the applicant's (4) Document referring to or from documents, the citations in which contain (5) Document submitted after the international filing date but prior to the priority date claimed (6) Document submitted after the international filing date or priority date but not in relation with the application but cited to demonstrate the principle or theory underlying the invention (7) Document of particular relevance the claimed invention relates to document cited to support the applicant's claims in subsequent proceedings (8) Document of particular relevance the claimed invention relates to document cited to support the applicant's claims in subsequent proceedings the document is relevant to the art, the document is relevant to the art, the document is relevant to the art, the document is relevant to the art (9) Document submitted after the international filing date but prior to the priority date claimed | | |
| IV. CERTIFICATION | | |
| Date of the Administrative Conference of the International Bureau <div style="text-align: center;">05 JUNE 1992</div> | Date of Meeting of the International Bureau <div style="text-align: center;">22.05.92</div> | |
| International Searching Authority <div style="text-align: center;">EUROPEAN PATENT OFFICE</div> | Date of submission of the application <div style="text-align: center;">DISSLER B.E.</div> | |

| B. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | Continued Application No. PCT/EP 92/00724 |
|--|---|---|
| Category 1 | | Continued from the second sheet |
| Category 1 | Details of Document, viz. title, authors, where appropriate, of the original patent | Entered in Class No. |
| A | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 97, no. 23, 6 December 1982, Columbus, Ohio, US; abstract no. 198218, cited in the application & JP, A, 87 091 987 (SANKYO CO.) 8 June 1982 "abstract" | 1-9 |
| A | EP, A, 0 333 080 (BOEHRINGER BIOCHEMICA ROBIN) 20 September 1989 see compound 13, table I | 1-9 |
| P, A | EP, A, 0 461 012 (SYNTHELABO) 11 December 1991 see formula I see page 10, line 9 - line 15 | 1-9 |

This report lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The numbers are as contained in the European Patent Office EDP file on the European Patent Office in its way (date for their publication which are usually given for the purpose of information 05/06/92)

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| EP-A-0348541 | 09-01-90 | US-A- 4874776 | 17-10-89 |
| WO-A-8908648 | 21-09-89 | AU-A- 3189289 | 05-10-89 |
| | | EP-A- 0333080 | 20-09-89 |
| | | EP-A- 0407403 | 16-01-91 |
| | | JP-T- 3504123 | 12-09-91 |
| JP-A-57091987 | 08-06-82 | JP-C- 1475015 | 18-01-89 |
| | | JP-B- 63024513 | 20-05-88 |
| EP-A-0333080 | 20-09-89 | AU-A- 3189289 | 05-10-89 |
| | | WO-A- 8908648 | 21-09-89 |
| | | EP-A- 0407403 | 16-01-91 |
| | | JP-T- 3504123 | 12-09-91 |
| EP-A-0461012 | 11-12-91 | FR-A- 2663026 | 13-12-91 |
| | | AU-A- 7818691 | 12-12-91 |
| | | CA-A- 2043981 | 08-12-91 |

For more details about this report, see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/92

フロントページの続き

| | | |
|----------------------------|-------|----------|
| (51) Int. Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 |
| A 61 K 31/54 | | 7431 -4C |
| C 07 D 207/09 | | 8217 -4C |
| 207/16 | | 8217 -4C |
| 277/06 | | 9051 -4C |
| 401/12 | 2 0 7 | 7602 -4C |
| 401/14 | 2 0 7 | 7602 -4C |
| 403/12 | 2 0 7 | 7602 -4C |
| 403/14 | 2 0 7 | 7602 -4C |
| 417/12 | 2 1 3 | 9051 -4C |
| | 2 3 9 | 9051 -4C |
| | 2 5 1 | 9051 -4C |
| 417/14 | | 9051 -4C |

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, SN, TD, TG), AU, BB, BG, BR, CA, CS, FI, HU, JP, KP, KR, LK, MG, MN, MW, NO, PL, RO, RU, SD, US

(72) 発明者 デ シリス, ジェン ヒエロ
イタリア国 20126 ミラノ市 ヴィア
エス. ウグツォーネ, 5

F I

(72) 発明者 ディ ドメニコ, ロベルト
イタリア国 20126 ミラノ市 ヴィア
エス. ウグツォーネ, 5
(72) 発明者 ロッツィ, アントネラ
イタリア国 20126 ミラノ市 ヴィア
エス. ウグツォーネ, 5
(72) 発明者 ガリコ, リシア
イタリア国 20126 ミラノ市 ヴィア
エス. ウグツォーネ, 5

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)